

Tekrarlayan gebelik kayıplarında erkek kaynaklı nedenler ve tedavi yöntemleri

Uzm. Dr. M. Gürkan Yenice, Doç. Dr. Volkan Tuğcu
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğt. Arş. Hst. Üroloji Kliniği

Tekrarlayan gebelik kaybı (T GK) geleneksel olarak üç ya da daha fazla art arda oluşan gebelik kaybı olarak tanımlanır. Bugüne kadar T GK'nın tıbbi değerlendirmesinde endokrin, anatomik, uterin defektler, enfeksiyonlar, immünojenik problemler, genetik ve idiyopatik faktörlerin kadın ağırlıklı olarak araştırılması yoluna gidilmiştir. İncelendiğinde spontan abortus vakalarının en sık nedeni yaklaşık %50 oran ile genetik anormalliklerdir. Çiftlerdeki genetik anomaliler tekrarlayan gebeliği olan çiftlerin yaklaşık %1–4 ünde, genel populasyonun ise %0.7 sinde görülürler (1).

Genomik içeriğin yarısını sağlamakta olan erkeğin değerlendirilmesinin bu denklemin içinde nerede yer alması gerektiği sorusu geçmişten günümüze uzanan bir sorun olup pek çok olası faktör ele alınmıştır:

- 1) Kromozomal anomaliler
- 2) Sperm faktörleri
 - (A) Sperm kromozomu
 - (I) Yapısal anomali
 - (II) Sayısal anomali
 - (B) Gen mutasyonları
 - (I) HLA-G polimorfizmi
 - (II) Trombofili mutasyonları
 - (III) Y kromozom mikrodeselesyonlar
 - (C) Sperm kalitesi
- 3) Paternal yaş
- 4) Diğer faktörler

Kromozomal faktörler

Kromozomal bozukluklar yapısal (23 çift veya 46 kromozom) veya toplam kromozom sayı bozukluğu (ekstra ve eksik/kayıp kromozom örn:45,X veya 47,XXY) şeklinde olabilir. Yapısal bozuklukta bir kromozomun bir kısmı farklı bir kromozoma bağlı olarak bulunabilir ve bu şekilde genetik materyal mevcut ancak yanlış lokalizasyondadır. Bu durumlarda bireylerin dengesiz gamet oluşturmaları mümkündür. Kromozomların yeniden düzenlenmesi

dengesiz translokasyonları olan gamet oluşturulmasına ve canlı doğumla sonuçlanmayan düşüklerle neden olur. Biri veya her ikisinde dengeli translokasyon olan çiftler dengeli veya dengesiz gamet oluşturma potansiyelleri nedeniyle yüksek abortus riski altındadırlar. Dengeli translokasyonlar reciprocal (karşılıklı), Robertsonian translokasyonlar veya inversiyonlardan oluşur ve azalmış gebelik oranları ve artan düşüklerle ilişkilidir. Robertsonian translokasyonun genel toplumdaki tahmini insidansı %0.1 olup tekrarlayan abortusu olan çiftlerde prevalansı yaklaşık olarak %8 olarak bildirilmiştir (2,3).

Anormal sayıda kromozom içeren kromozom anomalileri fetusta ortaya çıktığında genellikle düşükle sonuçlanır. Yaşayan erkeklerin öykü ve fizik muayene ile klinik olarak saptanabilir önemli anormallikleri vardır. Bu hastalıkların daha sık rastlanılanları Down sendromu (1/600 insidans-Trizomi 21) ve Klinefelter sendromudur (47,XXY-1/2000 insidans). Bu erkeklerin çoğu önemli ölçüde azalmış fertilitate veya sterilite ve %50 ya da daha üzeri düşük oranlarıyla birlikte (4).

Sperm faktörleri

1) Sperm kromozomu

Normal semen parametrelerine rağmen, T GK veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan çiftlerde erkek partnerlerde sperm DNA anormallikleri tespit edilebilir. Bu erkeklerin değerlendirilmesinde tavsiye edilen tanınal testlerin ilki DNA Fragmantasyon indeksi (DFI) iken ikincisi sperm anöploidi değerlendirmesinde kullanılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) testidir. DFI için kullanılan farklı yöntemler (SCSA, TUNEL testi, Halo test, Comet assay) olup bunların kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Sperm FISH testi sperm anöploidisini ortaya koyarak kromozomal anomali sıklığını ölçen bir sitogenetik test

olup normal sperm parametreleri olan TKG erkeklerde anormal sperm anöploidi belirlenmesinde etkin olabilir. Normal sperm parametreleri olan TKG erkeklerde %40'a varan oranlarda FISH testi ile anöploidi saptanabilir. Birçok kromozomal bozukluklar yaşama bağdaşmadığı için, sperm anöploidi klinik testleri, hayatta kalma ile uyumlu bireyler merkezli olarak yürütülmektedir. (Trizomi 13, 18, 21, X monozomi ve Klinefelter).

Anormal yüksek DFI olan erkeklerin sperm eldesi için ejakulattaki sperm ve testiküler biyopsi eldesi karşılaştırıldığında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için kullanabileceğiniz testiküler spermdeki DFI'nın ejakulat spermine göre önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ejekulat spermde artmış DFI olan erkeklere testis biyopsisi ve ICSI önerilebilir ve artan sperm anöploidi olan PGS ile birlikte IVF programı tavsiye edilebilir.

2) Gen mutasyonları

Gen mutasyonları herhangi bir gende ortaya çıkabilir. Mutasyonlar, bir amino asit değişikliği ile sonuçlanabilir, ya da tek bir nokta mutasyonu veya delesyon ya da eklenme şeklinde olabilir. Düşükle ilişkili bazı ortak gen mutasyonları incelendiğinde:

A) HLA-G polimorfizmi

Çiftlerden birinde bulunan HLA-G taşıyıcılığının (özellikle maternal-fetal ara yüzündeki fetal dokularda ekspres edilen insan lökosit antijeni) genotip polimorfizmleri ve açıklanamayan tekrarlayan düşüklerle yol açtığı gösterilmiştir. HLA-G ekspresyonunun erken gebelikte, muhtemelen doğal katil (Natural Killer) hücreler yoluyla fetal plasental ünitenin korumasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

B) Trombofili gen mutasyonları

Genetik trombofilik gen mutasyonlarının tekrarlayan düşükler için potansiyel neden olabileceği ileri sürülmüş olup çiftlerin birinde birden fazla trombofilik mutasyon alel taşımalarının trombofilik mutasyonu olmayan çiftler ile karşılaştırıldığında, gelecekteki gebelikteki düşükle karşılaşmalarının rölatif olarak daha riskli olduğu gösterilmiştir.

C) Y kromozomunun mikrolelesyonları

İnfertilite değerlendirmesi sırasında ciddi oligospermik veya azospermik erkek hastalarda Y-kromozomu mikrolelesyon riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu popülasyonda, Y kromozom mikrolelesyonlarının prevalansı %8–18 olarak tahmin edilmektedir. Açıklanamayan TKG

olan çiftlerde erkekleri Y-kromozomu mikrolelesyonlarının sıklığını belirlemek için test ettiğimizde kontrol grubuna oranla Y-kromozom mikrolelesyonları %82 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.

3) Sperm kalitesi

Geçmişte bazı araştırmacılar sperm kalitesi ile tekrarlayan düşükler arasındaki ilişkiyi göstermeye çalışmışlardır ancak bu konuda yeterince başarılı olamamışlardır. Yapılan bir çalışmada genel nüfus ile karşılaştırıldığında açıklanamayan tekrarlayan düşüklerde sperm morfolojisi ile ilişki saptanmış ($p<0.005$) ancak sperm sayısı, hareketliliği, hypoosmotic şişme testi ile ilgili ilişki bulunamamıştır. Tekrarlayan gebelik kayıpları olan çiftler fertil çiftlerle karşılaştırıldığında, ancak morfoloji ($p<0.01$) ve hypoosmotic şişme reaktivite ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buckett ve ark 20 erkek hasta ile aynı sayıdaki kontrolü incelediklerinde tekrarlayan düşük ile hypoosmotic şişme testi arasında bir korelasyon göstermişleridir. Bu raporlarda bazı tartışmalı bulgular olmasına karşın sonuçlar sperm canlılık ve kalitesinin gebelik oluşumundaki önemini biyolojik duyarlılıkla vurgulamaktadır. Gopalakrishnan ve ark. sperm kalitesini özellikle sperm çekirdek ve kromatinini inceleyerek daha detaylı araştırmışlar ancak bu konudaki ilişkiyi ortaya koyan veriler elde edememişlerdir. Sperm bütünlüğü sperm-yumurta etkileşimleri, dölleme ve erken embriyonik gelişme için hayati önem taşımaktadır. Paternal genom döllemeden sonraki ilk mitoz bölünmede sentrozom sağlar. Sperm kalitesi embriyonun blastosist aşamasına ulaşması ve implantasyona ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Babadan eksprese olan genler trofoblast hücrelerinin invaziv karakterini ve proliferasyonunu ve daha sonra plasental proliferasyonun ayarlanmasında rol oynar.

4) Paternal yaş

Erkekler yaşlandıkça, sadece mutasyon veya anöploidi artmaz, sperm kalitesinde azalma (özellikle motilite), gebelik oranlarında düşüş, artmış düşük riski, artmış doğum kusurları ve doğan bebeklerde yaklaşık 20 çeşit (Apert sendromunda, akondroplazi, Marfan, Waardenburg) otozomal dominant hastalıkta artış riski görülmektedir. Meni örneklerinin sitogenetik analizi spermilerin sayısal ve yapısal kromozom bozukluklarının 23–29 yaşında olanlara oranla 59–74 yaş erkeklerde daha sık olduğunu göstermiştir. Beş bin kadın üzerinde yapılan Kaliforniya çalışma-

sında birinci ve ikinci trimesterde spontan düşük riskinin baba yaşının 35 ve üzeri olduğu durumlarda arttığı görülmüştür (5,6). Yine başka bir çalışma düşük riskinin her iki ebeveynin yaş faktörüne bağlı olarak arttığını kaydetmiştir (7,8). Erkek yaş faktörü çeşitli yayınlarda 35 yaş iken 40 ve 50 yaş üstü risk artışını vurgulayan çeşitli yayınlar yapılmıştır (7). Wyrobek ve ark. 22–80 yaş arası 97 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada DNA fragmantasyon riski ile baba yaşı arasında önemli ilişkiyi vurgulamışlardır (9). Genel olarak, yüksek DNA fragmantasyon indeksi (>%30) azalmış doğurganlık, düşük canlı doğum oranı ve yüksek düşük oranı ile ilişkilendirilmiştir (9,10).

Çeşitli faktörler

Mannan bağlayıcı protein (MBP) az bilinen ve çeşitli toplumlarda doğurganlık üzerinde tartışmalı etkileri bulunan bir proteindir ve anormal MBP seviyelerinin tekrarlayan gebelik kayıplarında etkili olabileceği gösterilmiştir (11–13).

Radyasyon, hava kirliliği ve diğer çevresel faktörlere bağlı olarak mutasyonlar veya spermde anöploidi oluşabilir. Kanser tedavisi için kullanılan kemoterapi ve radyasyon sperm DNA'da mutajenite oranını artırarak azalmış gebelik, artan düşük oranları ve artan doğum kusurlarına neden olabilir (14).

Sonuç olarak; yukarıda değindiğimiz pek çok faktörün de gösterdiği gibi paternal komponent embriyo, implantasyon, plasenta sağlığı, doğum kusurları ve tekrarlayan düşüklerin oluşumunda rol oynamaktadır. Günümüzde TKG veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan çiftlerde erkek faktörünün değerlendirilmesi konusu halen belirsizliğini korumaktadır. Anormal yüksek DFI olan er-

keklerin sperm eldesi için ejakulattaki sperm ve testiküler biyopsi eldesi karşılaştırıldığında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için kullanılabileceğiniz testiküler spermdeki DFI'nın önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ejakulat spermde artmış DFI olan erkeklere genetik danışmanlık hizmeti sonrası testis biyopsisi ve ICSI önerilebilir. DFI ve FISH testi hem tekrarlayan gebelik kaybı hem de tekrarlayan tüp bebek başarısızlığı olan çiftlerde erkek faktörünün değerlendirilmesinde tavsiye edilebilir. DNA fragmantasyonu ve TKG arasında ilişkiyi destekleyen kanıtlar olmasına karşın rutin klinik pratikte bu testleri kullanmadan önce iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (15).

Oral antioksidan tedavi kullanımının özellikle oksidatif DNA hasarına bağlı DFI azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, oksidatif DNA hasarı olan erkekler için antioksidan tedavinin kullanımını destekler, ancak antioksidan tedavinin TKG olan yüksek DFI sahip popülasyondaki faydası halen daha bilinmemektedir. Sigara ve alkolü bırakma, sağlıklı yaşam tarzı, günlük ejakulasyon, meyve sebze tüketimi dahil pek çok yaşam tarzı faktörlerinin sperm kalitesini ve DNA fragmantasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Varikoseli olan infertil erkeklerin DNA fragmantasyonu varikoselektomiden sonra önemli ölçüde azalmış ve gebelik oranlarında artış gözlenmiştir. Varikoselli erkeklerin spermelerinde ortaya çıkan aşırı oksidatif DNA hasarının neden olduğu gebelik kaybı riskinin varikoselektomi ile önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (16,17). Gelecek için umut vadeden antioksidanların sperm DNA fragmantasyon oranlarını azaltmanın yanında gebelik kayıplarını azaltabileceği yönünde yapılan çalışmaların randomize klinik araştırmalarla desteklenmeye ihtiyacı bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Li TC, Makris M, Tomsu M, et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8:463–481.
2. Morel F, Roux C, Bresson JL. FISH analysis of chromosomal status of spermatozoa from three men with 45,XY,der(13;14)9q10;q10 karyotype. *Mol Human Reprod* 2001; 7:483–488.
3. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81:367–373.
4. Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leymarie P. Fetuses with Down's syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's syndrome not detected by prenatal screening. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110:18–21.
5. Dickey R and Ramasamy R. Role of Male Factor Testing in Recurrent Pregnancy Loss or In Vitro Fertilization Failure. *Reprod Syst Sex Disord*. 2015; 4(3): 1000e122.
6. Puschek EE, Jeyendran RS 2007. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 19: 222–228.
7. De La Rochebrochard E, McElreavey K, Thonneau P. Paternal age over 40 years: the 'amber light' in the reproductive life of men? *J Androl* 2003; 24:459–465.
8. De La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thepot F, Thonneau P, and the French National IVF Registry (FIVNAT) association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of invitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006; 85:1420–1424.
9. Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations and aneuploidies in sperm. *PNAS* 2006; 103:9601–9606. An excellent smaller study of 97 healthy, nonsmoking men – all from a government research laboratory (a nonclinical population) – that studied sperm chromatin, sperm aneuploidy and certain sperm mutations thoroughly and showed a relationship with paternal age.
10. Crow JF. Development. There's something curious about paternal-age effects. *Science* 2003; 301:606–607.
11. Kilpatrick DC, Bevan BH, Liston WA. Association between mannan binding protein deficiency and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1995;

- 10:2501–2505.
12. Christiansen OB, Kilpatrick DC, Souter V, et al. Mannan-binding lectin deficiency is associated with unexplained recurrent miscarriage. *Scand J Immunol* 1999; 49:193–196.
 13. Kilpatrick DC, Starrs L, Moore S, et al. Mannan binding lectin concentration and risk of miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14:2379–2380.
 14. Puscheck EE, Philip PA, Jeyendran RS. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:173–180.
 15. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. 2014. Preimplantation genetic screening (PGS) still in search of a clinical application: A systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 12:22.
 16. Wang Y-J, Zhang R-Q, Lin Y-J, Zhang R-G, Zhang W-L 2012. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: A metaanalysis. *Reprod Biomed Online*, 25: 307–314.
 17. Leach M, J Aitken R, Sacks G. Sperm DNA fragmentation abnormalities in men from couples with a history of recurrent miscarriage: Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology Volume 55, Issue 4, pages 379–383, August 2015.